

## Process for the production of extracts from medicinal plants

**Patent number:** EP0908185  
**Publication date:** 1999-04-14  
**Inventor:** STEINER RUDOLF PROF DR-ING (DE); HAUK ALEXANDER DIPL-ING (DE); TRATZ WERNER DIPL-ING (DE)  
**Applicant:** MAX ZELLER SOEHNE AG (CH)  
**Classification:**  
- international: A61K35/78  
- european: A61K35/78  
**Application number:** EP19970117669 19971013  
**Priority number(s):** EP19970117669 19971013

Also published as:

WO9918984 (A1)

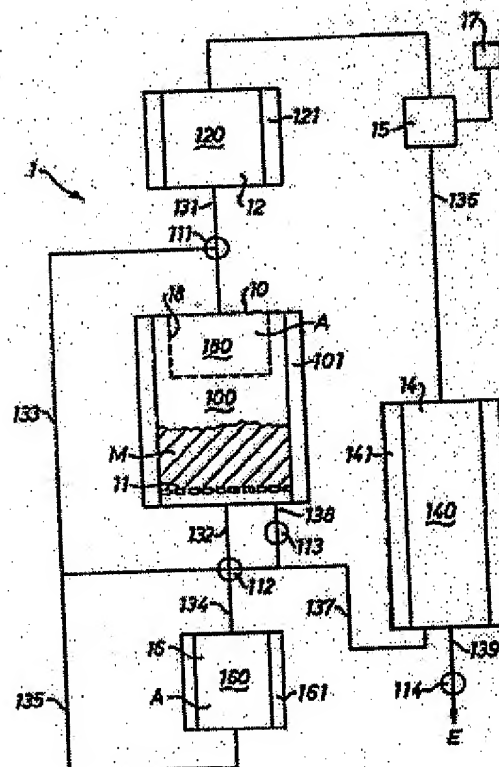
Cited documents:

DE4002938  
EP0081231

Report a data error here

### Abstract of EP0908185

Supercritical carbon dioxide is used as solvent for extracting lipophilic active components from plant materials. Preparation of active herbal extracts from plant materials, containing polar or potentially polar components as well as lipophilic active agents, is effected using liquid carbon dioxide under supercritical conditions as extraction solvent in which the lipophilic components are more soluble than the polar components. Independent claims relate to: (1) a herbal drug composition consisting at least partly of (or derived from) an extract of Petasites hybridus obtained by the above process; (2) apparatus for the process, consisting of at least one pressure-resistant extraction vessel which is supplied with supercritical CO<sub>2</sub> and from which a stream of liquid CO<sub>2</sub> containing the extract is removed, where at least one zone for treating the extract-containing liquid CO<sub>2</sub> with adsorbent is provided in the extraction vessel and/or in a separate pressure vessel located downstream.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
14.04.1999 Patentblatt 1999/15

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 35/78**

(21) Anmeldenummer: 97117669.8

(22) Anmeldetag: 13.10.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

• Tratz, Werner, Dipl.-Ing.  
91052 Erlangen (DE)

(71) Anmelder: Max Zeller Söhne AG  
8590 Romanshorn (CH)

(74) Vertreter:  
Ritscher, Thomas, Dr.Rer.Nat.Dipl.-Chem.  
RITSCHER & SEIFERT,  
Patentanwälte,  
Forchstrasse 452,  
Postfach  
8029 Zürich (CH)

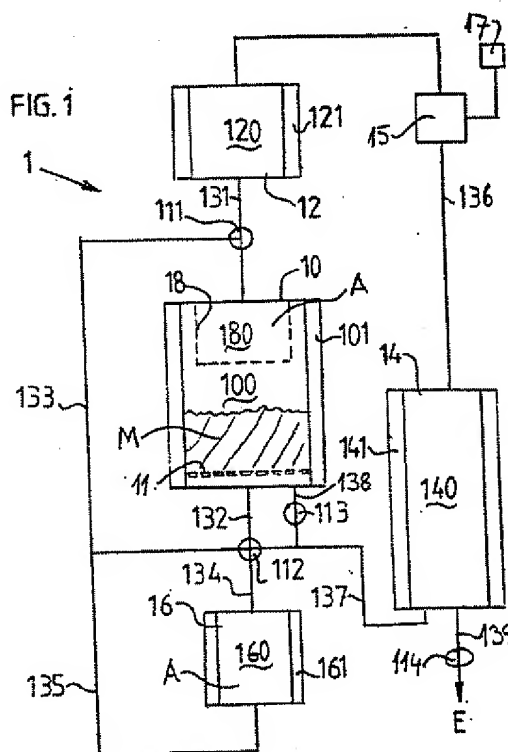
(72) Erfinder:

- Steiner, Rudolf, Prof. Dr.-Ing.  
91056 Erlangen-Kosbach (DE)
- Hauk, Alexander, Dipl.-Ing.  
92242 Hirschau (DE)

**(54) Verfahren zur Herstellung von Heilpflanzenextrakten**

(57) Zur Herstellung von phytochemisch wirksamen Extrakten aus Pflanzenmaterial, insbesondere *Petasites hybridus*, das neben lipophilen Wirkstoffen auch Anteile an polaren oder potentiell polaren Komponenten, z.B. Alkaloid-Anteile, wie Pyrrolizidine, enthält, durch Extraktion wird als Lösungsmittel flüssiges Kohlendioxid bei unterkritischen Bedingungen verwendet, da dieses die lipophilen Wirkstoffe besser löst, als die polaren Komponenten. Dadurch kann der bisher erforderliche Aufwand für die Reinigung des Extraktes signifikant vermindert werden.

Zur Durchführung des Verfahrens wird vorzugsweise mindestens ein druckfester Extraktionsbehälter (10) verwendet, in den flüssiges Kohlendioxid bei unterkritischen Bedingungen eingeführt und von dem ein Strom von Extrakt enthaltenden flüssigen Kohlendioxid abgezogen werden kann; ferner ist mindestens eine Zone (160;180) zur Behandlung des flüssigen Kohlendioxids mit Adsorptionsmittel vorgesehen, die im Extraktionsbehälter liegt oder/und diesen in einem separaten druckfesten Behälter (16) nachgeschaltet ist.



Vergleichsbeispiel 5 (Vergleich mit Beispiel 1)

- 5 [0050] Bei diesem Versuch wurde das Ausgangsmaterial wie in Beispiel 1 nicht vorbehandelt und auch nicht adsorptiv nachgereinigt. Aus 160 g zerkleinerten Pestwurz-Rhizomen wurden 6,64 g eines milchig-gelben Petasites-Extraktes mit einem Wassergehalt von ca. 20% und einem PA-Gehalt von 5.680 ppm (= 5680 ppb) gewonnen.
- 10 [0051] Dieser Vergleich zeigt, dass die erfindungsgemässe Extraktion mit unterkritischem flüssigem CO<sub>2</sub> bereits ohne Vor- oder Nachbehandlung entscheidende Vorteile gegenüber dem Stand der Technik hat: zwar ist die Extraktausbeute bei der Extraktion mit überkritischem CO<sub>2</sub> höher, aber der dabei erhaltene Extrakt enthält erhebliche Mengen Wasser, ist deshalb milchig gefärbt und müsste nachträglich in eine wässrige und eine organische Phase getrennt werden, was
- 15 [0052] Selbst nach Abtrennung der wässrigen Phase enthält die Wertstoffextraktion noch 3920 ppb PA. Bei der Extraktion mit flüssigem unterkritischem CO<sub>2</sub> wird hingegen nur eine organische Phase erhalten, die praktisch wasserfrei ist, weil das flüssige CO<sub>2</sub> das in Ausgangsmaterial enthaltene Wasser, das ein polarer Anteil des Pflanzenmaterials ist, nicht mitextrahiert. Der erfindungsgemäss erhaltene Extrakt enthält mit nur 874 ppb PA einen signifikant niedrigeren
- 20 Schadstoffgehalt als das Produkt aus der Extraktion mit überkritischem CO<sub>2</sub>.

Vergleichsbeispiel 6 (Vergleich mit Beispiel 3)

- 20 [0053] Bei diesem Versuch wurde das Ausgangsmaterial wie in Beispiel 3 nicht vorbehandelt, der Adsorbensraum 180 aber ebenfalls mit 70 g Adsorberharz gefüllt. Es wurden 5,36 g eines klaren, aber dunkelgelben Petasites-Extrakts mit einem PA-Gehalt von 0.9 ppm (= 900 ppb) erhalten.
- 25 [0054] Auch dieser Vergleich zeigt deutlich die Vorteile der erfindungsgemässen Extraktion gegenüber der bekannten Extraktion mit überkritischem flüssigem Kohlendioxid. Zwar werden in beiden Fällen klare, d.h. praktisch wasserfreie Extrakte erhalten. Dies ist bei Extraktion mit überkritischem CO<sub>2</sub> gemäss Stand der Technik vermutlich im wesentlichen dadurch bedingt, dass das Wasser durch das Adsorbens aufgenommen wird. Beim erfindungsgemässen Verfahren ist die Entfernung von Wasser hingegen dem polaren Charakter von Wasser und der diesbezüglich negativen Selektivität von flüssigem unterkritischem CO<sub>2</sub> zuzuschreiben. Der erfindungsgemäss erhaltene Extrakt ist aber ausserdem deutlich heller und enthält vor allen signifikant weniger PA, nämlich nur 133 ppb gegenüber 900 ppb bei Verwendung von überkritischem CO<sub>2</sub> unter sonst gleichen Bedingungen.
- 30 [0055] Die Ergebnisse der obigen Beispiele sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

35

40

45

50

55

	Ausgangs- material	Extraktionsbedingungen				Extrakt		
		Einwaage [g]	Druck [bar]	Temp. [°C]	CO <sub>2</sub> - Durchsatz [kg/kg h]	Ausbeute [g]	PA-Gehalt [ppb]	Konsistenz
Beispiel								
	Extraktion mit flüssi- gem CO <sub>2</sub> (ohne Zusatzmassnahmen)	160	65	20	25	5,03 (5,66)	874	klar hellgelb
2	Extraktion mit flüssi- gem CO <sub>2</sub> (mit H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Vorbehand- lung)	160	65	20	25	4,64	566	klar hellgelb
3	Extraktion mit flüssi- gem CO <sub>2</sub> (mit Adsorberharz)	160	65	20	25	5,00	133	klar hellgelb
4	Extraktion mit flüssi- gem CO <sub>2</sub> (mit H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Vorbehand- lung und Adsorberharz)	160	65	20	25	4,53	37	klar hellgelb
5	Extraktion mit über- krit. CO <sub>2</sub> (ohne Zusatzmassnahmen)	160	250	45	25	6,64 (7,47)	5680	milchig gelb
6	Extraktion mit über- krit. CO <sub>2</sub> (mit Adsorberharz)	160	250	45	25	5,36	900	klar dunkel- gelb

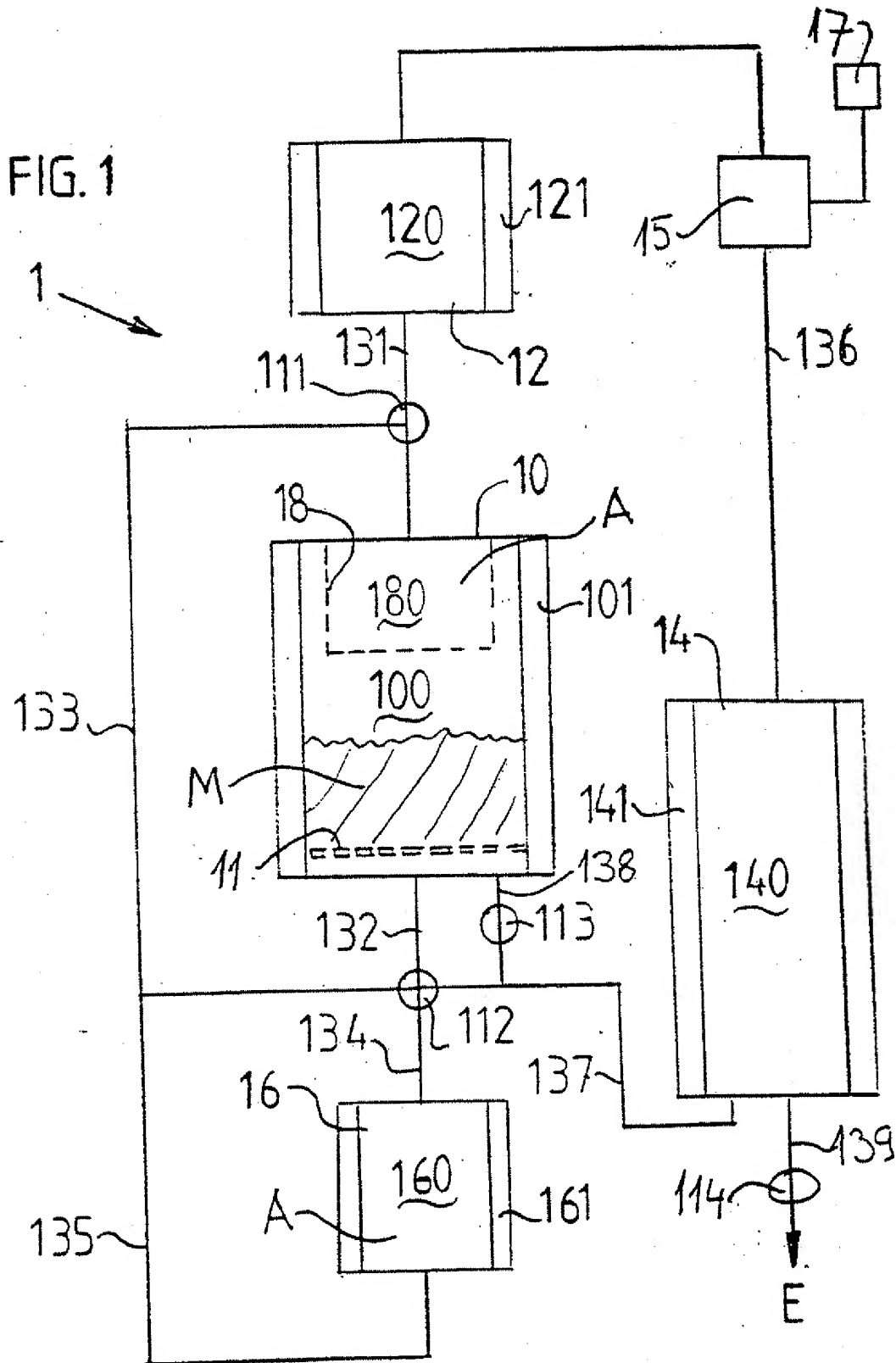
[0056] Für Fachleute ergeben sich aus der obigen Beschreibung verschiedene Variationen des beschriebenen neuen Verfahrens, die jedoch im Rahmen des Schutzzumfangs der nachfolgenden Ansprüche liegen. So kann z.B. die oben

beschriebene chargenweise Extraktion kontinuierlich durchgeführt werden, z.B. indem mehrere Extraktoren parallel geschaltet und je für sich chargenweise betrieben werden, aber insgesamt ein kontinuierlicher Produktstrom entsteht. Alternativ können Hochdruckextraktoren für kontinuierlichen Betrieb und vorzugsweise im Gegenstrom erfolgenden Betrieb verwendet werden, indem das am stärksten extrahierte Pflanzenmaterial mit unbeladenem flüssigen unterkritischen CO<sub>2</sub> und das frische Pflanzenmaterial mit dem bereits extrakthaltigen CO<sub>2</sub> behandelt wird. Anstelle von Petasites hybridus können andere bekannte Heilmittelpflanzen erfindungsgemäss extrahiert werden. Weitere Anpassungen an gegebene spezielle Verhältnisse sowie die Weiterverarbeitung der erhaltenen Extrakte liegen in Bereich des Fachmännischen und bedürfen keiner Erläuterung.

## 10 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von phytochemisch wirksamen Extrakten aus einem Pflanzenmaterial, das neben lipophilen Wirkstoffen auch Anteile an polaren oder potentiell polaren Komponenten enthält, durch Extraktion mit einem Lösungsmittel, das die lipophilen Anteile besser löst, als die polaren Komponenten, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel flüssiges Kohlendioxid bei unterkritischen Bedingungen verwendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflanzenmaterial als polare Komponente(n) Wasser und/oder mindestens ein Alkaloid enthält, das polar ist oder durch sauren oder alkalischen Aufschluss polar gemacht werden kann.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Pflanzenmaterial ein solches von Petasites sp., insbesondere Petasites hybridus, verwendet wird, das Anteile an Pyrrolizidin-Verbindungen und/oder deren N-Oxide enthält.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass flüssiges Kohlendioxid bei einem Druck von < 73.83 bar, vorzugsweise  $\leq 73.5$  bar, insbesondere 1 - 70 bar, und einer Temperatur von < 31.06 °C, vorzugsweise  $\leq 31$  °C, insbesondere 0 - 30°C, als Extraktionsmittel verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflanzenmaterial nach der Behandlung mit dem flüssigen Kohlendioxid von diesem getrennt und letzteres zur Gewinnung eines im wesentlichen von Wasser und Alkaloiden freien Extraktes abgedampft wird, z.B. in einem Autoklav bei Temperaturen von über 31°C.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das flüssige Kohlendioxid mit darin gelösten Anteilen des Pflanzenmaterials während oder nach der Extraktion mit einem Adsorptionsmittel behandelt wird, um restliche Anteile polarer Komponenten des Extrakts zu entfernen.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflanzenmaterial mechanisch, z.B. durch Zerkleinerung, und/oder chemisch, z.B. durch Behandlung mit Säuren, Basen, Enzymen oder Ionenaustauschern, vorbehandelt wird.
8. Phytotherapeutisches Mittel, das mindestens teilweise aus Extrakt von Petasites hybridus besteht oder daraus gewonnen ist, dadurch gekennzeichnet, dass der Extrakt nach den Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 - 7 gewonnen ist.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Pyrrolizidin-Anteil einschliesslich von N-Oxiden hiervon  $\leq 0.075$  ppm beträgt und vorzugsweise in Bereich von etwa 50 ppb oder darunter liegt.
10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 - 7 mit mindestens einem druckfesten Extraktionsbehälter, in den flüssiges Kohlendioxid bei unterkritischen Bedingungen eingeführt und von dem ein Strom von Extrakt enthaltenden flüssigen Kohlendioxid abgezogen werden kann, gekennzeichnet durch mindestens eine Zone zur Behandlung des extrakthaltigen flüssigen Kohlendioxids mit Adsorptionsmittel, wobei die Zone im Extraktionsbehälter liegt oder/und diesem in einem separaten druckfesten Behälter nachgeschaltet ist.

FIG. 1





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 11 7669

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	DE 40 02 938 A (SUEDEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF) * Spalte 1, Zeile 33 - Spalte 2, Zeile 25 *	1-10	A61K35/78
D,Y	EP 0 081 231 A (MUELLER ADAM) * Seite 5, Zeile 18 - Seite 8, Zeile 25 *	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26. Februar 1998	
		Prüfer Rempp, G	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : nichtschriftliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (Pat.C03)